



DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 151 404

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Int. Cl. 3

1) 151 404 (44) 21.10.81 3(51) A 01 N 43/54
1) WP A 01 N / 221 821 (22) 13.06.80

1) siehe (72)

2) Franke, Friedrich, Dr.rer.nat. Dipl.-Chem.; Klepel, Manfred, Dr.rer.nat. Dipl.-Chem.; Krause, Gerd, Dipl.-Chem.; Lehmann, Hans, Dr.agr. Dipl.-Landw.; Brämer, Brigitte, Dipl.-Agr.-Ing., DD

3) siehe (72)

4) VEB Fahlberg-List, Patentbüro, 3013 Magdeburg, Alt-Salbke 60-63

5) Fungizide Mittel

5) Die Erfindung betrifft fungizide Mittel zur Bekämpfung mytopathogener Pilze, die Pyrimidine als Wirkstoffe enthalten. Insgeheend von den Mängeln der bekannten naheliegenden Fungizide sollten neue Mittel bereitgestellt werden, die ein breites Wirkungsspektrum besitzen und mit hoher Effektivität zur Bekämpfung von Pflanzenkrankheiten, insbesondere der Kraut- und Knollenfäule der Kartoffel, eingesetzt werden können. Die Aufgabe wird durch die erfindungsgemäßen Mittel gelöst, die 2-Anilino-pyrimidin-derivate der allgemeinen Formel I neben üblichen Trägerstoffen, Verdünnungsmittern und/oder Formulierungshilfsmitteln enthalten. Die erfindungsgemäßen fungiziden Mittel zeichnen sich durch präventive und kurative Wirkung aus und besitzen gute fungizide Eigenschaften gegenüber einem relativ breiten Spektrum bedeutender Erreger von Pflanzenkrankheiten, wie z.B. Phytophthora infestans, Erysiphe graminis, Aspergillus niger, Botrytis cinerea, Rhizoctonia solani, bei ausreichender Pflanzenverträglichkeit.

a) Fungizide Mittel

b) Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue fungizide Mittel zur Bekämpfung phytopathogener Pilze, die Pyrimidine als Wirkstoffe enthalten.

c) Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß in 5-Stellung substituierte 2-Amino-6-alkyl-4-hydroxy- bzw. -mercapto-pyrimidin-derivate interessante fungizide Eigenschaften besitzen und zur Bekämpfung von echten Mehltauarten im Getreide-, Obst- und Gemüsebau eingesetzt werden können

(DT-AS 16 95 272, DT-AS 17 95 726, DT-AS 17 95 772, DT-AS 17 95 833, DT-OS 17 95 834, DT-AS 17 95 835).

Andere substituierte 5-Hydroxy-methyl-pyrimidine sind als Fungizide zur Bekämpfung von Apfelmehltau und Schorf geeignet (DT-AS 17 70 263).

Die aus den beanspruchten Substanzklassen selektierten und technisch genutzten Wirkstoffe Methyrimol, Ethyrimol und Triarimol besitzen jedoch nur ein relativ begrenztes fungizides Wirkungsspektrum. Die in der letzten Zeit beobachteten Resistenzerscheinungen werden die Anwendungsbreite dieser Wirkstoffe in Zukunft weiter einschränken.

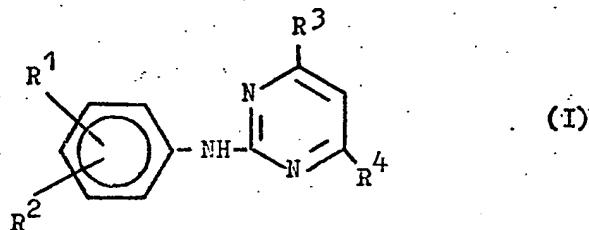
d) Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, neue fungizide Mittel bereitzustellen, die ein breites Wirkungsspektrum besitzen und mit hoher Effektivität zur Bekämpfung von Pflanzenkrankheiten, insbesondere der Kraut- und Knollenfäule der Kartoffel, eingesetzt werden können.

e) Wesen und Merkmale der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, durch Einführung neuer, geeigneter Substituenten in das Pyrimidinmolekül die Struktur der Wirkstoffe so zu optimieren, daß die gewünschten, verbesserten Gebrauchswerteigenschaften erreicht werden.

Als Ergebnis dieser Untersuchungen wurde gefunden, daß 2-Anilino-pyrimidinderivate der allgemeinen Formel I,



in der R¹ und R² unabhängig von einander Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Aryl, Aralkyl, Halogene, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Mercapto, Alkylthio, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Carbamoyl, Cyan, Cyanato, Isocyanato, Thiocyanato, Isothiocyanato, Sulfo, Halogensulfonyl, gegebenenfalls substituiertes Amino, Nitro oder gegebenenfalls substituiertes Acetyl, R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl bedeuten, als Wirkstoffe für fungizide Mittel mit präventiver und kurativer Wirkung zur Bekämpfung phytopathogener Pilze genutzt werden können.

Verbindung	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Schmelzp. °C
65	NaH/DMFT	NaH/DMF	KTr	108–109
66	NaH/DMFT	NaH/DMF	KTr	108–109
67	NaH/DMFT	NaH/DMF	KTr	112–113
68	NaH/DMFT	NaH/DMF	KTr	112–114
69	NaH/DMFT	NaH/DMF	KTr	115–117
70	NaH/DMFT	ClCH ₂ Tr		Öl
71	NaH/DMFT	NaH/DMF	KTr	115–116
72	NaH/DMFT	NaH/DMF	KTr	82–83
73	NaH/DMFT	NaH/DMF	KTr	108–110
74	NaH, KH/DMFT	KH/DMF	KTr	130–132
75	NaH/DMFT	NaH/DMF	KTr	Öl
76	NaH/DMF	KH/DMF	KTr	96–98
77	NaH/DMF	NaH/KH	KTr	80
78	NaH/DMF	NaH/KII	KTr	126–128
79	NaII/DMI	NaII/KII	KTr	97–98
80	NaH/DMFT	NaH/DMF	KTr	144–146
81	NaH/DMFT	NaH/DMF	KTr	104–106
82	NaH/DMFT	NaH/DMF	KTr	98–100
83	NaH/DMFT	ClCH ₂ Tr		100–101
84	NaH/DMFT	ClCH ₂ Tr		103–104
85	NaH/DMFT	ClCH ₂ Tr		96–98
86	NaH/DMFT	ClCH ₂ Tr		126–128
87	NaH/DMFT	ClCH ₂ Tr		Öl
88	NaH, KH/DMF	ClCH ₂ Tr		Öl
89	NaH/DMFT	ClCH ₂ Tr		115–117
90	NaH/DMFT	ClCH ₂ Tr		Öl
91	NaH/DMFT	ClCH ₂ Tr		108–110
92	NaH/DMFT	ClCH ₂ Tr		130–131
93	50 % NaOH	50 % NaOH	K ₂ CO ₃ /Tr	91–94
94	50 % NaOH	NaH/DMF	KTr	244–248
95	NaH/DMFT	NaH/DMF	KTr	Öl
96	NaH/DMF	ClCH ₂ Tr		Öl

Die Schmelzpunkte und Elementaranalysen der Verbindungen 1–96 gehen aus den Tabellen 4 und 5 hervor.
 Die Menge an Chlor, Fluor und Sauerstoff wurden in allen diesen Beispielen nicht gemessen. Die NMR-Werte
 der Verbindungen 70, 95 und 96 folgen der Tabelle 5.

40

45

50

55

60

65

Tabelle 5

Elementaranalyse

Verbindung	Kohlenstoff		Wasserstoff		Stickstoff		Sauerstoff		Chlor	Brom	Fluor			
	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.		
1	67.75	67.73	5.09	5.06	16.64	16.49			10.52	10.47				
2	75.47	75.97	6.00	6.05	18.53	18.34								
3	72.27	72.54	6.06	6.24	16.86	16.25	4.81	5.66						
4	71.23	71.51	5.35	5.35	17.49	16.83					5.93	5.87		
5	61.44	62.04	4.34	4.49	15.07	14.98			19.10	18.91				
6	61.45	62.06	4.34	4.32	15.89	13.52			19.11	19.79				
7	64.29	63.94	4.54	4.77	15.58	15.79			9.98	9.86				
8	68.47	68.29	5.46	5.58	15.97	16.34			10.10	10.04				
9	65.49	65.49	5.23	5.42	15.30	15.29	4.40	4.49	9.70	9.98				
10	67.73	68.37	5.09	5.17	16.64	16.29			10.53	10.15				
11	71.21	72.00	5.35	5.36	17.50	17.14					5.93	5.54		
12	79.32	78.15	5.86	5.69	14.81	14.09								
13	64.83	64.35	4.63	4.62	15.14	14.86					15.39	15.58		
14	64.83	65.13	4.63	4.53	15.14	15.09					15.39	15.22		
15	61.44	61.30	4.34	4.38	15.10	14.86			19.11	19.00				
16	59.83	61.68	4.49	4.67	14.70	14.28					20.96	19.10		
17	67.73	67.71	5.09	5.00	16.64	16.41			10.53	10.98				
18	67.73	67.69	5.09	5.21	16.64	16.41			10.53	10.79				
19	64.63	64.64	4.63	4.84	15.74	14.89						15.39	15.17	
20	59.32	59.46	3.99	4.20	13.86	13.25			8.76	9.48				
21	61.83	62.65	4.16	4.24	14.41	13.71						19.57	17.89	
22	56.87	57.98	3.88	3.88	13.48	13.06			8.53	9.73	19.23	18.87		
23	59.32	59.11	3.99	4.00	13.85	13.20			8.76	9.16				
24	61.83	61.85	4.16	4.31	14.44	13.61						14.09	13.36	
25	57.13	57.80	4.04	4.05	14.04	13.69					20.02	19.57		
26	64.29	64.23	4.55	4.65	15.80	15.45			9.99	9.54				
27	59.83	60.85	4.49	4.27	14.70	14.28					20.96	19.47		
28	67.42	68.26	4.76	4.79	16.56	16.33						11.23	10.78	
29	62.99	63.16	4.78	5.07	13.99	13.62	4.01						14.23	14.37
30	64.29	64.35	4.55	4.54	15.80	15.74			9.99	10.09				
31	61.94	61.83	4.35	4.53	25.20	24.93			19.10	19.28				
32	59.83	59.92	4.49	4.64	14.70	14.16						20.96	21.43	
33	57.13	57.32	4.04	4.34	14.04	13.66					20.02	20.16		
34	67.13	66.66	5.09	5.07	16.64	16.02			10.53	10.56				
35	61.44	61.42	4.34	4.47	15.10	14.75			19.11	19.05				
36	63.75	63.85	5.35	4.73	15.66	15.32			9.91	9.90				
37	54.87	55.20	3.88	4.08	13.48	12.44			8.53	7.70	19.23	20.31		
38	57.13	57.37	4.04	4.25	14.04	14.25					20.02	20.05		
39	54.87	54.40	3.88	4.48	13.48	11.88			8.53	8.60	19.23	17.77		
40	61.44	61.19	4.35	4.32	15.10	14.95			19.10	18.88				
41	64.29	61.57	4.55	4.58	15.80	14.88			10.00	10.44				
42	64.29	63.73	4.55	4.53	15.79	15.46			10.00	9.89				
43	67.42	67.14	4.77	4.82	16.56	16.46						11.24	11.16	
44	64.30	63.82	4.55	4.56	15.80	15.84			10.00	9.87				
45	66.52	67.42	4.77	5.00	16.57	16.56						11.21	11.39	
46	59.31	59.58	3.99	4.08	13.84	13.65			8.76	8.58				
47	64.29	64.12	4.55	4.52	15.80	15.27			9.99	10.19				
48	54.87	54.80	3.88	4.24	13.48	13.30			8.53	8.50	19.23	19.17		
49	65.46	65.54	5.22	5.23	15.28	14.61	4.36	5.14	9.67	9.44				
50	64.83	65.02	4.63	4.62	15.14	15.13						15.40	15.58	
51	57.52	57.53	3.68	3.74	12.79	12.77						26.02	25.85	
52	71.21	70.96	5.35	5.47	17.50	17.51							5.93	5.82
53	59.31	59.65	4.15	4.26	14.43	13.94			8.76				14.09	13.87
54	59.83	59.92	4.49	4.61	14.70	14.68					20.97	20.77		
55	53.45	53.05	3.59	3.54	12.48	12.29					17.79	17.68		
56	61.83	61.92	4.15	4.26	14.43	14.48						12.70	12.59	
57	59.31	59.68	3.99	4.17	13.84	13.76			8.76	8.80				
58	72.25	72.21	6.07	6.61	16.87	15.66	4.82	6.20					19.58	19.47
59	72.25	72.53	6.07	5.89	16.87	15.79	4.82	5.43					14.08	13.86
60	69.57	68.93	6.12	6.43	15.47	15.03	8.83	9.85						
61	65.46	65.87	5.22	5.34	15.28	14.82	4.36	4.68	9.67	9.59				

Verbindung	Kohlenstoff Ber.	Kohlenstoff Gef.	Wasserstoff Ber.	Wasserstoff Gef.	Stickstoff Ber.	Stickstoff Gef.	Sauerstoff Ber.	Sauerstoff Gef.	Chlor Ber.	Chlor Gef.	Brom Ber.	Brom Gef.	Fluor Ber.	Fluor Gef.	
62	72.25	72.25	6.07	6.21	16.96	16.62	4.81	5.09	9.99	9.93			5.36	4.80	
63	64.30	64.73	4.55	4.86	15.80	14.66			18.22	17.89			4.88	4.78	
64	58.60	58.43	3.89	3.91	14.40	14.43			26.23	26.17					
65	56.22	56.49	3.73	3.79	13.82	13.79			8.53	8.52	19.23	18.77			
66	54.87	54.87	3.88	3.90	13.48	13.56			8.53	8.85	19.23	18.83			
10	67	54.87	54.79	3.88	3.90	13.48	13.47		8.53	8.85	20.02	19.46	4.76	4.94	
68	57.13	57.03	4.04	4.09	14.04	14.14			20.02	19.46	4.76	4.81			
69	57.13	57.04	4.04	4.08	14.04	14.04			20.02	19.48	4.76	4.81			
70	vgl. NMR														
71	67.42	65.20	4.77	5.01	16.59	14.56					11.24	11.09			
15	72	61.83	61.92	4.16	4.15	14.43	14.36					19.58	19.81		
73	78.36	78.49	5.72	5.74	15.91	15.81									
74	59.28	59.42	4.98	5.06	13.18	13.12	3.76	3.99			18.80	18.60			
75	53.45	53.21	3.59	3.78	12.48	12.46					17.79	17.14	12.69	12.03	
76	63.74	62.62	5.11	5.28	13.76	13.41	3.86						13.76	13.68	
20	77	72.79	73.19	6.41	6.40	16.18	16.12	4.62	4.80	10.00	9.92				
78	66.09	66.31	5.26	5.37	13.76	13.73	4.64	4.21					5.36	5.40	
79	68.79	68.89	5.77	5.67	15.49	15.31	4.80	4.73							
80	61.44	60.53	4.34	4.07	15.10	14.60			19.11	18.77					
81	61.44	61.16	4.34	4.17	15.10	15.18			19.11	19.36			5.36	5.16	
25	82	64.30	64.32	4.55	4.15	15.80	16.02			10.00	10.23			5.93	5.93
83	71.21	71.20	5.35	5.36	17.50	17.44									
84	65.46	65.53	5.22	5.25	15.28	15.23	4.36	4.34	9.67	9.22					
85	54.87	54.81	3.88	3.78	13.48	13.34			8.53	8.00	19.23	18.90			
86	64.30	64.35	4.55	4.85	15.80	15.64			10.00	9.99			5.36	5.15	
30	87	59.83	58.56	4.50	4.51	14.70	13.56					20.96	20.91		
88	59.28	58.40	4.98	5.43	13.18	11.56	3.76				18.80	17.69			
89	67.43	67.87	4.77	4.89	16.59	16.46					34.74	34.61	11.24	11.54	
90	49.57	49.69	3.51	3.31	12.18	11.97							5.36	5.31	
91	64.31	64.10	4.51	4.62	15.80	15.52			10.01	9.96					
35	92	61.45	61.54	4.31	4.52	15.09	15.06			19.14	19.08				
93	72.24	72.55	6.06	6.39	16.87	16.09	4.82	5.21							
94	72.73	72.03	5.09	5.12	13.58	12.31			8.61	8.72					
95	vgl. NMR														
96	vgl. NMR														

40 Die NMR-Werte werden für die Verbindungen 70, 95 und 96 gemessen. Die Ergebnisse sind wie folgt:
 Verbindung 70: NMR (90 MHz): (Mischung aus den Diastereoisomeren): 1,2 – 1,6 (zwei Dubletten, 3H), 2,4 – 2,8 (m, 3H), 4,6 – 4,9 (zwei überlappende Abq, 2H), 7,0 – 7,8 (m, 10H), 7,90 (s, 1H) und 8,0 (s, 1H);
 Verbindung 95: NMR (90 MHz): 2,0 – 2,4 (m, 4H), 4,8 (ABq, 2H), 6,9 – 7,4 (m, 7H), 7,8 (s, 1H), und 7,9 (s, 1H);
 45 Verbindung 96: NMR (90 MHz): 2,2 – 2,9 (m, 4H), 4,7 – 5,0 (ABq, 2H), 7,0 – 7,4 (ABq, 4H), 7,4 – 7,8 (m, 3H) und 8,6 – 8,7 (br d, 1H).

Nachfolgend werden Beispiele zur Herstellung von typischen erfundungsgemäßen Verbindungen beschrieben.

Herstellung der Verbindung 14 – α -Phenyl- α -[2-(3-trifluormethylphenyl)ethyl]-1,2,4-triazol-1-propanitril

50 Stufe 1 – Herstellung von α -[2-(3-Trifluor-methylphenyl)ethyl]phenylacetonitril

Ein 500 ml-Vierhalsrundkolben wird mit 11,0 g 60%-igem NaH (0,275 Mol, 1,1 Åq.) gefüllt, worauf zweimal mit 55 Hexan in 50 ml trockenem DMF gewaschen wird. Die Reaktionsmischung wird auf 0°C abgekühlt und 29,4 g Benzylcyanid (0,25 Mol, 1,0 Åq.) in 50 ml Toluol werden tropfenweise zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird auf Zimmertemperatur erwärmt und dann auf –20°C abgekühlt, worauf 52 g (0,25 Mol, 1,0 Åq.) 3-Trifluormethylphenyl-chlorid in 50 ml DMF tropfenweise zugesetzt werden. Die Reaktionsmischung wird bei –20°C während 30 Stunden gerührt, worauf die Gasflüssigkeitschromatographie eine 60%-ige Monoalkylierung und eine 40%-ige Dialkylierung zeigt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser abgeschreckt und mit Ether extrahiert. Nach einem Trocknen und Konzentrieren wird das rohe Produkt durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie unter Verwendung von Hexan/Ethylacetat (95/5) chromatographiert, wobei 19,2 g des Produkts mit einer Reinheit von 97% (Ausbeute 26,3%) erhalten werden. Die Mischung wird direkt der nächsten Stufe zugeführt.

NMR (60 MHz): 2,0 – 2,4 (m, 2H), 2,7 – 3,0 (m, 2H), 3,6 – 3,9 (t, 1H) und 7,2 – 7,4 (d, 9H).

65 Stufe 2 – Herstellung von 1-Brom-2-cyano-2-phenyl-4-(3-trifluormethylphenyl)butan

Ein 500 ml-Vierhalskolben wird mit 19,0 g α -[2-(3-Trifluormethylphenyl)ethyl]phenyl-acetonitril (0,064 Mol,

1,0 Äq.) und 17 g CH_2Br_2 (0,097 Mol, 1,5 Äq.) in 50 ml DMSO gefüllt. Die Reaktionsmischung wird bei Zimmertemperatur gerührt und 10,3 g einer 50%-igen NaOH (0,128 Mol, 2,0 Äq.) werden tropfenweise zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird auf 50°C erwärmt und 2 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser und Ether aufgearbeitet und ergibt nach dem Trocknen und Konzentrieren 25 g des Produkts, das direkt für die Triazolkupplung verwendet wird (96,9%-ige Ausbeute).

NMR (60 MHz): 2,2 – 2,8 (m, 4H), 3,7 (s, 2H) und 7,27 – 7,6 (m, 9H).

Stufe 3 — Herstellung von α -Phenyl- α -[2-(3-Trifluormethylphenyl)ethyl]-1,2,4-triazol-1-propannitril

Ein 250 ml-Vierhalsrundkolben wird mit 4,05 g einer 87%-igen KOH (0,062 Mol, 1,25 Äq.) und 4,8 g (0,068 Mol, 2,2 Äq.) Triazol in 25 ml DMSO gefüllt. Die Reaktionsmischung wird auf 90°C erwärmt, bis sie homogen ist, worauf 25 ml Toluol zugesetzt werden und 4 Stunden lang eine azeotrope Destillation durchgeführt wird. Das Toluol wird bei 165°C abdestilliert und die Reaktionsmischung wird auf 100°C abgekühlt und 12,5 g 1-Brom-2-cyano-2-phenyl-4-(3-trifluormethylphenyl)butan (0,031 Mol, 1,0 Äq.) werden zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird auf 125°C 1 Stunde lang erhitzt und dann mit Wasser und Ethylacetat aufgearbeitet, getrocknet und konzentriert. Die Reinigungen durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie (Hexan/Ethylacetat 1/1) ergibt 8,8 g eines weißen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 127 – 128°C (76,7% Ausbeute).

IR (nujol, cm^{-1}): 2980(s), 2240(w), 1430(s), 1380(s), 1330(s), 1280(m), 1200(m), 1160(s), 1140(s), 1130(s), 1120(s), 1075(m), 1025(w), 800(m), 710(s) und 670(s).

NMR (60 MHz): 2,4 – 2,9 (m, 4H), 4,6 (s, 2H), 7,3 – 7,5 (s, 4H), 7,7 (s, 1H) und 7,9 (s, 1H).

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{F}_3$

Theor.	C: 64,83,	H: 4,63,	N: 15,14,	F: 15,39
Gef.	C: 65,13,	H: 4,52,	N: 15,09,	F: 15,22

Herstellung der Verbindung 20 – α -(4-Chlorphenyl)- α -[2-(3-trifluormethylphenyl)ethyl]-1,2,4-triazol-1-propannitril

Stufe 1 — Herstellung von α -[2-(3-Trifluormethylphenyl)ethyl]-4-chlorphenylacetonitril

Ein 500 ml-Einhalsrundkolben wird mit 4,4 g 60%-igem NaH (0,11 Mol, 1,0 Äq.) gefüllt, worauf dreimal mit 25 ml Hexan in 100 ml Benzol/DMF (2 : 1) gewaschen wird. Dann wird 15,1 g (0,10 Mol, 1,0 Äq.) 4-Chlorbenzylcyanid zugesetzt, worauf 2 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt wird. Unter Röhren bei Zimmertemperatur werden 20,8 g (0,1 Mol, 1,0 Äq.) 3-(Trifluormethyl)phenethyl-chlorid tropfenweise während einiger Stunden zugesetzt und dann wird bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt. Das Produkt wird mit Wasser und Ether aufgearbeitet und nach einem Konzentrieren destilliert, wobei 16,2 g des Produktes (50,1%-ige Ausbeute) erhalten werden.

NMR (60 MHz): 2,0 – 3,0 (m, 4H), 3,5 – 3,8 (t, 1H), 7,3 (s, 4H) und 7,5 (s, 4H).

Stufe 2 — Herstellung von 1-Brom-2-cyano-2-(4-chlorphenyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)butan

Ein 300 ml-Einhalsrundkolben wird mit 16,2 g (0,05 Mol, 1,0 Äq.) α -[2-(3-Trifluormethylphenyl)ethyl]-4-chlorphenylacetonitril und 17,4 g CH_2Br_2 (0,10 Mol, 2,0 Äq.) in 50 ml DMSO gefüllt. Die Reaktionsmischung wird bei Zimmertemperatur gerührt und 10 g einer 50%-igen NaOH werden tropfenweise zugesetzt, wobei eine exotherme Reaktion beobachtet wird. Die Reaktionsmischung wird 45 Minuten lang gerührt und die Gasflüssigkeitschromatographie zeigt, daß die Reaktion beendet ist. Das Produkt wird mit Ether und Wasser aufgearbeitet. Ein Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels liefert 20,8 g eines gelben Öls (100%-ige Ausbeute).

NMR (60 MHz): 2,0 – 3,2 (m, 4H), 3,8 (s, 2H) und 7,5 – 7,6 (d, 10H).

Stufe 3 — Herstellung von α -(4-Chlorphenyl)- α -[2-(3-trifluormethylphenyl)ethyl]-1,2,4-triazol-1-propannitril

Ein 500 ml-Einhalsrundkolben wird mit 10,7 g Kaliumtriazol (0,10 Mol, 4,0 Äq.), 75 ml DMSO und 1-Brom-2-cyano-2-(4-chlorphenyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)butan (10,4 g, 0,025 Mol, 1,0 Äq.) gefüllt. Die Reaktionsmischung wird auf 80°C über Nacht erhitzt und dann durch Zugabe von 1 l Wasser abgeschräkt und dreimal mit 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden mit Wasser und Sole gewaschen, dann getrocknet und in einem Rotationsverdampfer eingeengt, wobei ein Rohprodukt erhalten wird, das in Ether/Hexan (1 : 1) aufgeschlämmt wird. Es bildet sich ein Feststoff, der mit Hexan gewaschen wird. Er fällt in einer Menge von 5,0 g in Form eines hellgelben Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 118 – 121°C (47%-ige Ausbeute) an.

NMR (60 MHz): 2,4 – 3,2 (m, 4H), 5,0 – 5,2 (br s, 2H), 7,6 – 7,9 (br s, 8H), 8,1 (s, 1H) und 8,4 (s, 1H).

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{F}_3\text{Cl}$

Theor.:	C: 59,32,	H: 3,99,	N: 13,85,	Cl: 8,76,	F: 14,09
Gef.:	C: 59,46,	H: 4,20,	N: 13,25,	Cl: 9,48,	F: 13,36

Herstellung der Verbindung 44 — α -(2-Chlorphenyl)- α -[2-(4-fluorphenyl)ethyl]-1,2,4-triazol-1-propanitril

Stufe 1 — Herstellung von 2-(4-Fluorphenyl)ethyl-methansulfonat. Mesylierung von 2-(4-Fluorphenyl)-ethanol.

Ein 500 ml-Dreihalsrundkolben, der unter Vakuum rührbar ist und mit einem Kühler und Zugabetrichter versehen ist, wird mit 42,04 g 2-(4-Fluorphenyl)ethanol (0,3 Mol, 1,0 Äq.) in 100 ml Tetrahydrofuran (THF) gefüllt. Die Reaktion wird auf 10°C abgekühlt und 60,7 g (0,60 Mol, 2,0 Äq.) Triethylamin werden direkt zugesetzt. Daran schließt sich die tropfenweise Zugabe von 68,73 g (0,6 Mol, 2,0 Äq.) Methansulfonylchlorid in 30 ml THF an, wobei die Temperatur unterhalb 30°C gehalten wird. Weitere 150 ml THF werden zugesetzt und die Reaktionsmischung 6 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 200 ml Wasser abgeschreckt und 300 ml Ether werden zugesetzt. Der Ether wird mit 75 ml 10%-iger HCl, zweimal mit 50 ml gesättigtem NaHCO₃, zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet und konzentriert, wobei 58,0 g einer braunen Flüssigkeit (88,7%-ige Ausbeute) erhalten werden.

NMR (90 MHz): 2.9 (s, 3H), 2.9—3.2 (m, 2H), 4.2—4.4 (t, 2H) und 6.9—7.4 (m, 4H).

Stufe 2 — Herstellung von α -[2-(4-Fluorphenyl)ethyl]-2-chlorphenylacetonitril

Ein 300 ml-Vierhalsrundkolben wird mit 4,26 g 60%-igem NaH (0,105 Mol, 1,05 Äq.) gefüllt, worauf dreimal mit 25 ml Hexan in 60 ml DMF gewaschen wird. Dann werden 15,16 g (0,10 Mol, 1,0 Äq.) 2-Chlorphenylacetonitril in 40 ml DMF zugesetzt, worauf 1 Stunden bei 10°C gerührt wird. Anschließend werden 22,2 g (0,102 Mol) 2-(4-Fluorphenyl)ethylmethansulfonat in 50 ml DMF tropfenweise zugegeben. Die Reaktion ist nach 2 Stunden beendet, worauf mit 10 ml einer 10%-igen HCl abgeschreckt wird. Dann werden 60 ml Wasser zugesetzt, worauf mit 200 ml Ether extrahiert wird, der dann zweimal mit 50 ml einer 10%-igen HCl gewaschen wird, worauf getrocknet und konzentriert wird. 27,15 g eines Rohprodukts werden erhalten, das unter vermindertem Druck destilliert wird. Man erhält 17,46 g eines Öls mit einem Siedepunkt von 180—188°C bei 1 mm Hg (63,5%-ige Ausbeute).

NMR (90 MHz): 2.2—2.4 (t, 2H), 2.8—3.0 (m, 2H), 3.8—3.9 (t, 2H) und 6.9—7.5 (m, 8H).

Stufe 3 — Herstellung von α -(2-Chlorphenyl)- α -[2-(4-fluorphenyl)ethyl]-1,2,4-triazol-1-propanitril.

Ein 200 ml-Dreihalsrundkolben wird mit 2,3 g 60%-igem NaH (0,055 Mol, 2,75 Äq.) gefüllt, worauf zweimal mit 25 ml Hexan in 40 ml DMF gewaschen wird. Die Reaktionsmischung wird auf 10°C abgekühlt und 5,46 g (0,02 Mol, 1,0 Äq.) α -[2-(4-Fluorphenyl)ethyl]-2-chlorphenylacetonitril in 40 ml DMF werden tropfenweise während 10 Minuten zugesetzt. Nach 20 Minuten werden 3,12 g (0,0204 Mol, 1,02 Äq.) Chlormethyltriazol · HCl direkt in zwei Portionen zugesetzt. Nach 1 Stunde zeigt die Gasflüssigkeitschromatographie, daß die Reaktion beendet ist, worauf die Reaktionsmischung langsam durch Zugabe von 20 ml Wasser abgeschreckt wird. Das Produkt wird mit 200 ml CH₂Cl₂ extrahiert und zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wird ein orange gefärbtes Öl erhalten, das aus Ethylether umkristallisiert wird. Das Produkt wird filtriert und ergibt 2,5 g eines leicht bernsteinfarbenen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 110—112°C (35%-ige Ausbeute).

IR (nujol, cm⁻¹): 1505(m), 1440(s), 1370(m), 1270(m), 1220(m), 1130(m) und 750(m).

NMR (90 MHz): 2.2—3.0 (m, 4H), 3.8—4.2 (ABq, 2H), 6.9—7.4 (m, 7H), 7.8 (s, 1H) und 7.9 (s, 1H).

Elementaranalyse: C₁₉H₁₆N₄FCl

Theor.: C: 64.30, H: 4.55, N: 15.80, F: 5.36, Cl: 10.00
Gef.: C: 63.82, H: 4.56, N: 15.84, F: 5.30, Cl: 9.87

Herstellung der Verbindung 64 — α -(2-Chlor-6-fluorphenyl)- α -[2-(4-chlorphenyl)ethyl]-1,2,4-triazol-propanitrilStufe 1 — Herstellung von α -[2-(4-Chlorphenyl)ethyl]-2-chlor-6-fluorphenylacetonitril

Ein 200 ml-Dreihalsrundkolben wird mit 7,5 g 60%-igem NaH (0,187 Mol, 1,5 Äq.) gefüllt, worauf dreimal mit 25 ml Hexan in 60 ml Toluol/DMF (2/1) gewaschen wird. Dazu werden 21,2 g (0,125 Mol, 1,0 Äq.) 2-Chlor-6-fluorphenylacetonitril tropfenweise während 0,5 Stunden in 40 ml Toluol/DMF (2/1) zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 20 Minuten bei 10°C und dann bei Zimmertemperatur 1 Stunde gerührt, worauf 32,1 g 2-(4-Chlorphenyl)ethyl-methansulfonat (0,137 Mol, 1,1 Äq.) in 60 ml Toluol/DMF (2/1) tropfenweise während 1 Stunde zugesetzt werden. Ungefähr 70 ml Toluol/DMF (2/1) werden zugesetzt, um ein konstantes Rühren zu gewährleisten. Die Reaktionsmischung wird weitere 3,5 Stunden gerührt, worauf eine Gasflüssigkeitschromatographie anzeigt, daß die Reaktion beendet ist. Dann werden 50 ml Wasser zugesetzt, worauf sich die Zugabe von 50 ml einer 10%-igen HCl und 300 ml Ether anschließt. Der Ether wird mit 100 ml Wasser gewaschen, das dann zweimal mit 50 ml Ether extrahiert und dann mit Wasser gewaschen wird. Die vereinigten Ether werden getrocknet und konzentriert, wobei 40,0 g eines Rohprodukts erhalten werden, das unter vermindertem Druck destilliert wird. 26,6 g (69,8%) eines Produkts mit einem Siedepunkt von 175—185°C bei 1 mm Hg werden erhalten.

NMR (90 MHz): 2.2—2.9 (m, 4H), 4.2—4.4 (t, 1H) und 7.0—7.4 (m, 7H).

Stufe 2 – Herstellung von 1-Brom-2-cyano-2-(2-chlor-6-fluorphenyl)-4-(4-chlorphenyl)butan

Ein 200 ml-Dreihalsrundkolben wird mit 2,4 g eines 60%-igen NaH (0,048 Mol, 1,2 Äq.) gefüllt, worauf zweimal mit 25 ml Hexan in 40 ml DMF gewaschen wird. Bei Zimmertemperatur werden 12,28 g (0,04 Mol, 1,0 Äq.) α -[2-(4-Chlorphenyl)ethyl]-2-chlor-6-fluorphenyl-acetonitril tropfenweise während 0,5 Stunden in 30 ml DMF zugesetzt. Dann werden 10,43 g CH_2Br_2 (0,60 Mol, 1,5 Äq.) in 2 ml DMF tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung wird bei Zimmertemperatur 0,5 Stunden gerührt, worauf eine Gasflüssigkeitschromatographie anzeigt, daß die Reaktion beendet ist. Die Reaktionsmischung wird nach 1 Stunde durch Zugabe von 20 ml Wasser und 200 ml Ether abgeschreckt, der dann abgetrennt wird. Nach einem Waschen mit Wasser, einem Trocknen und Konzentrieren werden 14,84 g (92,9%-ige Ausbeute) eines Produkts erhalten, das direkt für die Triazolkupplung verwendet wird.

NMR (90 MHz): 2.4–2.8 (m, 4H), 3.8–4.2 (ABq, 2H) und 6.9–7.3 (m, 7H).

Stufe 3 – Herstellung von α -2-Chlor-6-fluorphenyl)- α -[2-(4-chlorphenyl)ethyl]-1,2,4-triazol-1-propanitril

Ein 200 ml-Einhalsrundkolben wird mit 14,84 g (0,038 Mol, 1,0 Äq.) 1-Brom-2-cyano-2-(2-chlor-6-fluorphenyl)-4-(4-chlorphenyl)-butan in 50 ml DMSO gefüllt. Der Reaktionsmischung werden 4,89 g (0,0457 Mol) Ktriazol in 30 ml DMSO zugesetzt, worauf der Kolben auf 120°C erhitzt wird. Nach 1,5 Stunden bei 120°C zeigt eine Gasflüssigkeitschromatographie, daß die Reaktion beendet ist, worauf auf Zimmertemperatur abgekühlt wird und 50 ml Wasser und 250 ml Ethylacetat zugegeben werden. Nach dem Abtrennen wird die organische Phase zweimal mit 100 ml Wasser gewaschen, konzentriert und mit Ether verrieben. Der Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat konzentriert und mit Ether verrieben. Der zusätzliche Feststoff wird filtriert, wobei insgesamt 8,06 g eines Produkts mit einem Schmelzpunkt von 98–99°C (54,6%-ige Ausbeute) erhalten werden.

IR (nujol, cm^{-1}): 3020(m), 1600(s), 1570(m), 1500(s), 1450(s), 1275(s), 1240(m), 1205(m), 1135(m), 910(m), 890(s) und 790(s).

NMR (90 MHz): 2.4–3.2 (m, 4H), 4.8–5.2 (ABq, 2H), 6.9–7.4 (m, 7H), 7.9 (s, 1H) und 8.2 (s, 1H).

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{FCl}_2$

Theor.: C: 58,60, H: 3,89, N: 14,40, F: 4,88, Cl: 18,22
Gef.: C: 58,43, H: 3,91, N: 14,43, F: 4,78, Cl: 17,89

Herstellung der Verbindung 74 – α -[2-(4-Bromphenyl)ethyl]- α -(2-ethoxyphenyl)-1,2,4-triazol-1-propanitrilStufe 1 – Herstellung von α -[2-(4-Bromphenyl)ethyl]-2-ethoxyphenylacetonitril

Ein 1 l-Vierhalsrundkolben wird mit 5,6 g eines 60%-igen NaH (0,14 Mol, 1,4 Äq.) gefüllt, worauf dreimal mit 25 ml Hexan in 100 ml Toluol/DMF (2/1) gewaschen wird. Dann werden 16,1 g (0,10 Mol, 1,0 Äq.) 2-Ethoxybenzylcyanid in 200 ml Toluol/DMF (2/1) zugesetzt, worauf bei Zimmertemperatur 2 Stunden lang gerührt wird. Danach werden 5,7 g KH (0,05 Mol, 0,5 Äq.), gewaschen in 25 ml Hexan, in 50 ml Toluol/DMF (2/1) zugesetzt. Nach einer weiteren Stunde werden 31 g (0,11 Mol, 1,1 Äq.) 4-Bromphenethyl-methansulfonat in 100 ml Toluol/DMF (2/1) tropfenweise während 10 Minuten zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsprodukt besteht zu 81% aus einem monoalkylierten Produkt, wie sich durch Gasflüssigkeitschromatographie ergibt. Die Reaktionsmischung wird mit 10%-iger HCl abgeschreckt und 4 ml Ether werden zugesetzt, worauf viermal mit 150 ml Wasser gewaschen wird. Das Lösungsmittel wird über Magnesiumsulfat getrocknet, worauf konzentriert wird. Dabei werden 37 g eines rohen orange gefärbten Öls erhalten, aus dem ein Feststoff auskristallisiert, der filtriert und mit kaltem Toluol gewaschen wird. Man erhält 14,8 g eines weißen Feststoffs (Ausbeute 43,7%).

NMR (90 MHz): 1.3–1.5 (t, 3H), 2.0–2.3 (m, 2H), 2.2–2.9 (m, 2H), 3.9–4.2 (m, 3H) und 6.8–7.5 (m, 8H).

Stufe 2 – Herstellung von 1-Brom-2-cyano-2-(2-ethoxyphenyl)-4-(4-bromphenyl)butan

Ein 500 ml-Dreihalsrundkolben wird mit 3,5 g 100%-igem KH (0,087 Mol, 2,0 Äq.) gefüllt, worauf zweimal mit 25 ml Hexan in 25 ml DMF gewaschen wird. Bei Zimmertemperatur werden 14,8 g (0,044 Mol, 1,0 Äq.) α -[2-(4-Bromphenyl)ethyl]-2-ethoxyphenylacetonitril in 60 ml DMF tropfenweise zugesetzt. Nach 1 Stunde werden 0,066 Mol (1,5 Äq.) CH_2Br_2 in 40 ml DMF tropfenweise zugesetzt. Die Reaktionsmischung erwärmt sich aufgrund der exothermen Reaktion auf 45°C und wird bei Zimmertemperatur 3 Stunden gerührt, worauf die Gasflüssigkeitschromatographie anzeigt, daß die Reaktion zu 85% beendet ist. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt, worauf 0,8 g eines 100%-igen KH (0,022 Mol, 0,5 Äq.) in 20 ml DMF zugesetzt werden, worauf sich eine Zugabe von 1,2 g CH_2Br_2 in 50 ml DMF anschließt. Nach 1 Stunde ist die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird durch Zugabe von 75 ml einer 10%-igen HCl abgeschreckt, worauf sich die Zugabe von 300 ml Ether anschließt. Nach einem viermaligen Waschen mit 100 ml Wasser wird das Produkt getrocknet und das Lösungsmittel in einem Rotationsvakuumverdampfer entfernt. 18,3 g eines orange gefärbten gelben Öls werden erhalten (96,8%-ige Ausbeute).

NMR (60 MHz): 1.3–1.6 (t, 3H), 2.2–2.8 (m, 4H), 3.7–4.2 (m, 4H) und 6.8–7.6 (m, 8H).

Stufe 3 – Herstellung von α -[2-(4-Bromphenyl)ethyl]- α -(2-ethoxyphenyl)-1,2,4-triazol-1-propanitril

Ein 300 ml-Dreihalsrundkolben wird mit 18,3 g 1-Brom-2-cyano-2-(2-ethoxyphenyl)-4-(4-bromphenyl)butan (0,43 Mol, 1,0 Äq.) in 100 ml DMSO gefüllt. Der Reaktionsmischung werden bei Zimmertemperatur 5,4 g KTriazol (0,050 Mol) zugesetzt und die Reaktionsmischung wird bei 100°C während 20 Stunden gerührt. Eine Gasflüssigkeitschromatographie zeigt, daß die Reaktion beendet ist und die Reaktionsmischung wird durch Zugabe von 10%-iger HCl und Ether abgeschreckt. Das Produkt kristallisiert während der Extraktion aus und das Lösungsmittel wird im Volumen eingeschränkt und das Produkt wird filtriert. 11,3 g eines leicht bernsteinfarbenen Feststoffs mit einem Schmelzpunkt von 130–132°C werden isoliert (63%-ige Ausbeute).

IR (nujol, cm^{-1}): 1590(w), 1265(m), 1245(m), 1135(m), 1030(m) und 750(m).

NMR (60 MHz): 1.4–1.6 (t, 3H), 1.9–2.9 (m, 4H), 4.0–4.4 (q, 2H), 4.9 (s, 2H), 6.8–7.4 (m, 8H) und 7.8 (s, 2H).

Elementaranalyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{BrO}$

Theor: C: 59.28, H: 4.98, N: 13.18, O: 3.76, Br: 18.80
Gef: C: 59.42, H: 5.06, N: 13.12, O: 3.99, Br: 18.60

Herstellung der Verbindung 83 – α -[2-(3-Fluorphenyl)-ethyl]- α -phenyl-1,2,4-triazol-1-propanitril

Stufe 1 – Herstellung von 1-(Hydroxymethyl)-1,2,4-triazol

Ein 500 ml-Dreihalsrundkolben, der mit einem Kühler und einem mechanischen Rührer versehen ist, wird mit 69,1 g Triazol (1 Mol), 30,1 g p-Formaldehyd und 1 ml Triethylamin in 250 ml THF gefüllt. Die Reaktionsmischung wird unter Stickstoff sowie unter Rückfluß 18 Stunden gerührt, worauf die Mischung in einem Rotationsverdampfer konzentriert wird. Es wird ein weißer Farbstoff erhalten, der abfiltriert und mit Ether gewaschen wird, wobei 96,8 g eines Produkts (97,6%-ige Ausbeute) mit einem Schmelzpunkt von 67–70°C erhalten werden. Das Produkt läßt sich weiter durch Auflösen in heißem Aceton, Abkühlen auf Zimmertemperatur, Filtrieren des Feststoffs und Waschen mit Ether reinigen.

Stufe 2 – Herstellung von 1-(Chlormethyl)-1,2,4-triazolhydrochlorid

Ein 1 l-Vierhalskolben, der mit einem Kühler, Zugabeträger und mechanischem Rührer versehen ist, wird mit 45 g 1-(hydroxymethyl)-1,2,4-triazol (0,464 Mol) in 500 ml THF gefüllt, worauf unter kräftigem Rühren auf 40°C erhitzt wird. Dann werden 61 ml SOCl_2 (0,84 Mol) tropfenweise zugesetzt, wobei die Temperatur auf 45°C gehalten wird. Während der Zugabe bildet sich ein Niederschlag und die Mischung wird weitere 2 Stunden lang gerührt. Das Produkt wird filtriert, dreimal mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum ein Zimmertemperatur getrocknet. 67,3 g eines Produkts mit einem Schmelzpunkt von 118–130°C werden erhalten (94,2%-ige Ausbeute).

Stufe 3 – Herstellung von 2-(3-Fluorphenyl)-ethanol. Reduktion von 3-Fluorphenylessigsäure mit einer Diboranreduktion.

Ein 2 l-Vierhalskolben, der mit einem Rührer unter Stickstoff rührbar ist und mit einem Kühler und Zugabeträger versehen ist, wird mit 75 g 3-Fluorphenylessigsäure (0,48 Mol) in 100 ml THF gefüllt. Dann werden 500 ml 1M-Diboran-THF-Komplex (0,50 Mol) tropfenweise zugesetzt. Bei der Zugabe wird Gas freigesetzt und die Reaktionsmischung wird abgekühlt, um die Temperatur unterhalb 10°C zu halten. Nachdem die Zugabe beendet ist, wird die Reaktionsmischung bei Zimmertemperatur gerührt, bis anhand der Dünnschichtchromatographie erkennbar ist, daß die Reaktion beendet ist. Die Reaktionsmischung wird durch Zugabe von Eiswasser abgeschreckt und das Produkt in Ether extrahiert und dann mit 5%-iger NaOH, 5%-iger HCl und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach einem Konzentrieren werden 77,3 g eines braunen Öls erhalten.

NMR (90 MHz): 2.6 (2, 1H), 2.7–2.9 (t, 2H), 3.7–3.9 (t, 2H) und 6.9–7.4 (m, 4H).

Stufe 4 – Herstellung von 2-(3-Fluorphenyl)ethylchlorid. Chlorierung von 2-(3-Fluorphenyl)ethanol.

Ein 500 ml-Vierhalsrundkolben, der unter Stickstoff rührbar ist, und mit einem Kühler und Zugabeträger versehen ist, wird mit 14,0 g (2-(3-Fluorphenyl)ethanol (0,1 Mol, 1,0 Äq.) in 60 ml Toluol gefüllt. Dann werden 22 ml SOCl_2 (35,9 g, 0,30 Mol, 3,0 Äq.) tropfenweise zugesetzt, wobei die Temperatur unterhalb 15°C durch äußeres Kühlen gehalten wird. 8,7 g Pyridin (1,1 Äq.) werden tropfenweise in 10 ml Toluol zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt, worauf eine Dünnschichtchromatographie anzeigt, daß die Reaktion beendet ist. Die Mischung wird konzentriert und das Produkt nach der Zugabe von Wasser isoliert, worauf mit Ether extrahiert und mit Wasser gewaschen wird. Nach einem Trocknen und Konzentrieren werden 10,2 g eines orangen Öls erhalten (64,5%-ige Ausbeute).

NMR (60 MHz): 2.9–3.2 (m, 2H), 3.5–3.8 (m, 2H), und 6.8–7.4 (m, 4H).

Stufe 5 – Herstellung von α -[2-(3-Fluorphenyl)ethyl]-phenylacetonitril

Ein 1 l-Dreihalsrundkolben wird mit 5,6 g einer 60%-igen NaH (0,140 Mol, 1,4 Äq.) gefüllt und dreimal mit

25 ml Hexan in 100 ml Toluol/DMF (2/1) gewaschen. Dann werden 11,7 g (0,10 Mol, 1,0 Äq.) Benzylcyanid in 150 ml Toluol/DMF (2/1) zugesetzt, worauf 2 Stunden lang gerührt wird. Anschließend werden 20 g 2-(3-Fluorphenyl)ethylchlorid (0,126 Mol) in 100 ml Toluol/DMF (2/1) zugegeben. Die Reaktion ist nach 3 Stunden beendet und wird dann mit 10 ml 10%-iger HCl abgeschreckt. Wasser wird zugesetzt und dann wird mit 300 ml Ether extrahiert, der viermal mit 100 ml Wasser gewaschen wird, worauf getrocknet und konzentriert wird. Es werden 22,5 g eines Rohprodukts erhalten, das unter vermindertem Druck destilliert wird. 11,2 g des Produkts mit einem Siedepunkt von 160–163°C bei 1 mm Hg fallen an (46,9%-ige Ausbeute).

NMR (90 MHz): 2.0–2.3 (m, 2H), 2.6–2.8 (m, 2H), 3.6–3.8 (t, 1H) und 6.8–7.5 (m, 9H).

Stufe 6 – Herstellung von α -[2-(3-Fluorphenyl)ethyl]- α -phenyl-1,2,4-triazol-1-propannitril

Ein 500 ml-Vierhalsrundkolben wird mit 0,3 g einer 60%-igen NaH (0,075 Mol, 3,0 Äq.) gefüllt, worauf zweimal mit 25 ml Hexan in 50 ml DMF gewaschen wird. Der Reaktionsmischung werden tropfenweise 6,0 g – 2-(3-Fluorphenyl)ethylphenylacetonitril (0,025 Mol, 1,0 Äq.) in 200 ml DMF zugesetzt. Nach 1 Stunde werden 6,0 g Chlormethyltriazol · HCl (0,038 Mol, 1,5 Äq.) direkt in zwei Portionen zugesetzt. Nach 1 Stunde zeigt eine Gasflüssigkeitschromatographie, daß die Reaktion unvollständig ist, worauf weitere 1,5 g (1,5 Äq.) eines 60%-igen NaH in 25 ml DMF nach einem Waschen mit 25 ml Hexan zugesetzt werden. Die Reaktion ist nach 1 Stunde beendet und wird dann durch Zugabe von Ether, der Methanol enthält, abgeschreckt. Anschließend werden 25 ml einer 10%-igen HCl zugesetzt, worauf sich die Zugabe von 300 ml Ether anschließt. Es wird viermal mit Wasser (150 ml) gewaschen, worauf sich ein Trocknen und Konzentrieren anschließt und dabei werden 5 g eines gelben Öls erhalten. Das Produkt kristallisiert aus Ether aus und liefert 2,3 g eines Produkts mit einem Schmelzpunkt von 100 bis 101°C (29%-ige Ausbeute).

IR (nujol, cm^{-1}): 1580(w), 1265(m) und 1140(m).
NMR (90 MHz): 2.2–2.8 (m, 4H), 4.6 (d, 2H), 6.8–7.6 (m, 9H) und 7.8–7.9 (d, 2H).

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{F}$

Theor: C: 71.21, H: 5.35, N: 5.94, F: 17.50
Gef.: C: 71.20, H: 5.36, N: 5.93, F: 17.44

Herstellung der Verbindung 88 – α -[2-(3-Bromphenyl)-ethyl]- α -(2-ethoxyphenyl)-1,2,4-triazol-1-propannitril

Stufe 1 – Herstellung von 2-(3-Bromphenyl)-ethanol. Reduktion von 3-Bromphenylessigsäure durch eine Diboranreduktion.

Ein 2 l-Vierhalskolben, der unter Stickstoff rührbar ist und mit einem Kühler und Zugabetrichter versehen ist, wird mit 75 g 3-Bromphenylessigsäure (0,34 Mol) in 100 ml THF gefüllt. Dann wird 350 ml 1M-Diboran-THF-Komplex (0,35 Mol) tropfenweise zugesetzt. Bei der Zugabe wird Gas freigesetzt und die Reaktionsmischung wird gekühlt, um die Temperatur unterhalb 10°C zu halten. Nachdem die Zugabe beendet ist, wird die Reaktionsmischung bei Zimmertemperatur gerührt, bis sich durch eine Dünnschichtchromatographie zu erkennen gibt, daß die Reaktion beendet ist. Die Reaktionsmischung wird durch Zugabe von Eiswasser abgeschreckt und das Produkt wird in Ether extrahiert und mit 5%-iger NaOH, 5%-iger HCl und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach einem Konzentrieren werden 77,4 g eines Produkts erhalten, das dann direkt chloriert wird.

NMR (90 MHz): 2.7–2.9 (m, 3H), 3.7–3.9 (t, 2H) und 7.1–7.4 (m, 4H).

Stufe 2 – Herstellung von 2-(3-Bromphenyl)ethylchlorid. Chlorierung von 2-(3-Bromphenyl)ethanol.

Ein 500 ml-Dreihalsrundkolben, der unter Stickstoff rührbar ist und mit einem Kühler und Zugabetrichter versehen ist, wird mit 20,0 g 2-(3-Bromphenyl)ethanol (0,1 Mol, 1,0 Äq.) in 60 ml Toluol gefüllt. Dann werden 22 ml SOCl_2 (35,9 g, 0,30 Mol, 3,0 Äq.) tropfenweise zugesetzt, wobei die Temperatur unterhalb 15°C durch äußeres Kühlen gehalten wird. 8,7 g (1,1 Äq.) Pyridin werden tropfenweise in 10 ml Toluol zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt, worauf eine Dünnschichtchromatographie zeigt, daß die Reaktion beendet ist. Die Mischung wird konzentriert und das Produkt nach der Zugabe von Wasser isoliert, mit Ether extrahiert und mit Wasser gewaschen. Nach einem Trocknen und Konzentrieren werden 14,2 g eines orange gefärbten Öls erhalten (64,2%-ige Ausbeute).

NMR (60 MHz): 2.8–3.1 (m, 2H), 3.5–3.8 (m, 2H) und 7.0–7.3 (m, 4H).

Stufe 3 – Herstellung von α -[2-(3-Bromphenyl)ethyl]-2-ethoxyphenylacetonitril

Ein 1 l-Vierhalsrundkolben wird mit 3,5 g eines 60%-igen NaH (0,083 Mol, 1,4 Äq.) gefüllt und dreimal mit 25 ml Hexan in 100 ml Toluol/DMF (2/1) gewaschen. Dann werden 9,5 g (0,059 Mol, 1,0 Äq.) 2-Ethoxybenzylcyanid in 200 ml Toluol/DMF (2/1) zugesetzt, worauf 2 Stunden lang gerührt wird. Anschließend werden 13 g (0,059 Mol) 2-(3-Bromphenyl)ethylchlorid in 100 ml Toluol/DMF (2/1) zugegeben. Die Reaktion ist nach 20 Stunden unvollständig und 2,0 g eines 100%-igen KH (0,05 Mol) in 25 ml DMF werden zugegeben. Nach 4 Stunden ist die Reaktion beendet und die Reaktionsmischung wird mit 10%-iger HCl abgeschreckt, mit Ether extrahiert, worauf mit Wasser gewaschen, getrocknet und konzentriert wird. Dabei werden 20 g eines rohen Öls (Reinheit 97%) erhalten. Das Produkt wird unter vermindertem Druck destilliert und liefert 12,3 g ein Produkts

mit einem Siedepunkt von 195–210°C bei 1 mm Hg (58,9%-ige Ausbeute).
 NMR (90 MHz): 1.2–1.4 (t, 3H), 2.0–2.3 (t, 2H), 2.6–2.9 (t, 2H), 3.8–4.2 (m, 3H) und 6.7–7.4 (m, 8H).

Stufe 4 — Herstellung von α -[2-(3-Bromphenyl)ethyl]- α -(2-ethoxyphenyl)-1,2,4-triazol-1-propannitril

Ein 500 ml-Vierhalsrundkolben wird mit 2,8 g eines 100%-igen KH (0,07 Mol, 3,0 Äq.) gefüllt und zweimal mit 25 ml Hexan in 50 ml DMF gewaschen. Der Reaktionsmischung werden tropfenweise 8,0 g – 2-(3-Bromphenyl)ethyl – 2-ethoxyphenylacetonitril (0,023 Mol, 1,0 Äq.) in 100 ml DMF zugesetzt. Nach 1 Stunde werden 5,7 g Chlormethyltriazol · HCl (0,037 Mol, 1,6 Äq.) direkt in zwei Portionen zugesetzt. Nach 1 Stunde zeigt eine Glasflüssigkeitschromatographie an, daß die Reaktion unvollständig ist, worauf weitere 2,8 g (3,0 Äq.) KH zugesetzt werden, worauf sich die Zugabe von 1,8 g (0,5 Äq.) Chlormethyltriazol · HCl anschließt. Nach einem Rühren über Nacht bei Zimmertemperatur ist die Reaktion beendet und die Reaktionsmischung wird durch eine kleine Menge MeOH in 100 ml Ether abgeschreckt, worauf sich die Zugabe von 10 ml einer 10%-igen HCl konzentriert wird. Dabei werden 7 g eines rohen Öls erhalten. Das Produkt wird durch Blitzchromatographie mit Ethylacetat/Hexan (1/1) gereinigt und liefert 2,3 g (24%-ige Ausbeute) eines viskosen Öls.
 NMR (60 MHz): 1.4–1.7 (t, 3H), 2.1–3.0 (m, 4H), 4.0–4.3 (m, 2H), 5.0 (s, 2H), 6.9–7.4 (m, 8H) und 7.8 (s, 2H).

Elementaranalyse: C₂₁H₂₁N₄BrO

Theor: C: 59,28, H: 4,98, N: 13,18, O: 3,76, Br: 18,80
 Gef.: C: 58,40, H: 5,43, N: 11,56, O: 6,30, Br: 17,69

Herstellung der Verbindung 93 — α -[2-(4-Methoxyphenyl)ethyl]- α -phenyl-1,2,4-triazol-1-propannitril

Stufe 1 — Herstellung von α -[2-(4-Methoxyphenyl)ethyl]-phenylacetonitril

Ein 2 l-Vierhalsrundkolben, der mit einem Thermometer, Tropftrichter und mechanischem Rührer versehen ist, wird mit 117 g (1,0 Mol, 2,0 Äq.) Benzylcyanid und 115 g (0,5 Mol, 1,0 Äq.) 2-(4-Methoxyphenyl)ethyl-methansulfonat in 400 ml DMSO und 200 ml Toluol gefüllt. Die Reaktionsmischung wird auf 10°C abgekühlt, worauf 50 g (0,63 Mol, 1,2 Äq.) einer 50%-igen NaOH tropfenweise über 30 Minuten zugegeben werden. Die Reaktionsmischung erwärmt sich exotherm auf 35°C und wird auf 10°C abgekühlt. Die Reaktionsmischung wird 48 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt und die Gasflüssigkeitschromatographie zeigt einen Gehalt von 60% des Produktes und 40% Benzylcyanid. Die Reaktionsmischung wird durch Zugabe von 2 l Wasser abgeschreckt und dann dreimal mit 1 l Ether extrahiert, worauf zweimal mit Wasser (1 l) und Sole (1 l) gewaschen wird. Ein Trocknen über MgSO₄ und ein Konzentrieren liefern 171 g eines rohen Öls (67% Produkt). Das Produkt wird unter Vakuum destilliert und liefert 104 g eines gelben Öls (82,5%-ige Ausbeute, bezogen auf das Mesylat) mit einem Siedepunkt von 165–170°C bei 2 mm Hg.
 NMR (60 MHz): 1.9–2.4 (m, 2H), 2.5–2.7 (m, 2H), 3.7 (s, 4H), 6.8–7.2 (ABq, 4H) und 7.5 (s, 5H).

Stufe 2 — Herstellung von 1-Brom-2-cyano-2-phenyl-4-(4-methoxyphenyl)butan

Ein 1 l-Vierhalsrundkolben wird mit 100 g (0,40 Mol, 1,0 Äq.) α -[2-(4-Methoxyphenyl)ethyl]-phenylacetonitril und 139,1 g Dibrommethan in 200 ml DMSO gefüllt. Der Reaktionsmischung werden 79,6 g einer 50%-igen NaOH (0,99 Mol, 2,5 Äq.) tropfenweise während 15 Minuten zugesetzt. Die Reaktionsmischung erwärmt sich exotherm auf 95°C und wird dann auf 50°C abgekühlt und 1 Stunde bei 50°C gerührt. Nachdem die Gasflüssigkeitschromatographie angezeigt hat, daß die Reaktion beendet ist, wird das Reaktionsprodukt in 2 l Wasser gegossen, dreimal mit 500 ml Ether extrahiert, mit 1 l Wasser und Sole gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. 130 g (94%-ige Ausbeute) des Produkts werden in Form eines bernsteinfarbenen Öls nach dem Konzentrieren erhalten. Das Produkt wird direkt für die Triazolkupplung verwendet.
 NMR (60 MHz): 2.4–2.8 (m, 4H), 3.7 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 6.8–7.3 (ABq, 4H) und 7.5–7.8 (br s, 5H).

Stufe 3 — Herstellung von α -[2-(4-Methoxyphenyl)ethyl]- α -phenyl-1,2,4-triazol-1-propannitril

Ein 1 l-Dreihalskolben wird mit 57 g Triazol (0,74 Mol, 2,0 Äq.) in 300 ml DMSO und 102 g K₂CO₃ (0,74 Mol, 4,0 Äq.) gefüllt. Die Reaktionsmischung wird bei 135°C während 1 Stunde gerührt, worauf 127 g 1-Brom-2-cyano-2-phenyl-4-(4-methoxyphenyl)butan (0,37 Mol, 1,0 Äq.) in 200 ml DMSO zugesetzt werden. Die Temperatur fällt auf 115°C und wird auf 135°C während 2 Stunden und dann auf 80°C während 18 Stunden gehalten. Die Reaktionsmischung wird in Wasser (3 l) gegossen, fünfmal mit 500 ml Ethylacetat extrahiert, zweimal mit 500 ml Wasser und 500 ml Sole gewaschen. Nach einem Trocknen über Sulfat, Filtrieren und Konzentrieren wird ein gelbes Öl erhalten, das in Hexan aufgeschlämmt wird. Es bildet sich ein gelber Feststoff, der mit 10% Diethylether/90% Hexan filtriert wird. Das Trocknen ergibt 95 g eines Produkts mit einem Schmelzpunkt von 91–94°C (77,4%-ige Ausbeute).
 NMR (60 MHz): 2.4–2.9 (m, 4H), 3.9 (s, 3H), 5.1 (s, 2H), 6.8–7.4 (ABq, 4H), 7.7–7.9 (br s, 5H), 8.2 (s, 1H) und 8.4 (s, 1H).

Elementaranalyse: $C_{20}H_{20}N_4O$

Theor: C: 72.24, H: 6.06, N: 16.87, O: 4.82
 Gef.: C: 72.55, H: 6.39, N: 16.09, O: 5.21

Die erfundungsgemäßen Verbindungen werden auf ihre Aktivität gegenüber einer Anzahl von Krankheiten getestet. Die Testverbindungen werden in Aceton, Methanol und Wasser unter Bildung einer Reihe von Verdünnungen von 300 ppm bis 5 ppm aufgelöst. Je nachdem, wann die Tests durchgeführt werden, werden verschiedene Serienverdünnungen verwendet, beispielsweise 300, 75, 19, 5 oder 100, 25, 6. Sofern nicht anders angegeben ist, werden die Pflanzen bis zum Ablaufen mit einer mechanischen Sprühvorrichtung am gleichen Tag oder am Tag vor der Beimpfung besprührt. Die Protokolle für Weizenstengelrost (Schwarzrost) (WSR), Weizenblätterrost (WLR), Pulverartigen Weizenmehltau (echter und falscher Mehltau) (WPM) und Reisfäule (RB) sind wie folgt:

Weizenstengelrost (WSR) — *Puccina graminis*

Weizensämlinge der Kulturrasse TYLER werden in Erde (rediearth) gezüchtet und zum Screenen ungefähr 7 Tage nach dem Pflanzen verwendet. Die Sämlinge werden mit LIQUID-M-Düngemittel vor der Verwendung gedüngt, um kräftige Pflanzen während der Testperiode aufrechtzuerhalten.

Je nachdem, wann der Test durchgeführt wird, wird eine der drei Methoden zur Herstellung der Uredosporen-lager-Suspensionen verwendet:

1. Wasser/Devilbiss-Atomizer: Eine Sporensuspension von WSR wird durch Ernten von infizierten Blättern von 2 bis 3 Wochen alten Kulturpflanzen und kräftiges Schütteln der Blätter mit Wasser plus TWEEN 80 (grenzflächenaktives Mittel) hergestellt. Die Sporensuspension wird durch eine Käsetuch zur Entfernung von Resten filtriert und auf 3 bis 5 Spuren pro großem Quadrat auf einem Hämocytometer eingestellt. Das Inokulum wird auf Pflanzen unter Verwendung eines Devilbiss-Atomizers aufgebracht. Während die Pflanze noch feucht sind, werden sie in einer Feuchtigkeitskammer eingebracht.

2. Öl/Devilbiss-Atomizer: Eine Sporensuspension von WSR und Öl wird durch Ernten von Sporen frisch von infizierten Pflanzen mit einem Alter von 2 bis 3 Wochen mit einer Vakuumpumpe oder einem Rost-sammler oder durch Dehydratisieren von gefrorenen Sporen (aus einem Tiefkühlschrank und Zugabe von SOLTROL-Sprühöl in einer Konzentration von 5 mg Sporen pro 1 ml Öl hergestellt. Das Inokulum wird auf die Pflanzen mit einem Devilbiss-Atomizer aufgebracht, wobei ein Sprühgang über die Pflanzen von allen vier Seiten durchgeführt wird. Die Pflanzen werden ungefähr 20 Minuten trocknen gelassen und dann in eine Feuchtigkeitskammer eingebracht.

3. Öl/Small Special-Atomizer: Die Sporensuspension wird wie nach der Methode Nr. 2 hergestellt, mit der Ausnahme, daß 4 mg Sporen pro 1 ml Öl verwendet werden. Das Inokulum wird dann in Gelatinekapseln abgefüllt und mit einer Vakuumpumpe appliziert. Es erfolgen vier Durchgänge auf beiden Seite der Pflanzen zur Erzielung einer Gleichmäßigkeit. Die Pflanzen werden ungefähr 20 Minuten trocknen gelassen und dann in eine Feuchtigkeitskammer eingebracht.

Die Feuchtigkeitskammer liefert 100% freies Wasser und wird auf einer konstanten Temperatur von 21°C gehalten. Die beimpften Pflanzen werden dann 12 Stunden in der Dunkelheit gehalten und anschließend 3 bis 4 Stunden unter fluoreszierendem Licht. Die Pflanzen werden dann in ein Gewächshaus überführt und 13 Tage später untersucht.

Weizenblätterrost (WLR) — *Puccinia recondita*

Es werden die gleichen Methoden, die für WSR angewendet worden sind, auf WLR angewendet, mit der Ausnahme, daß im Falle von WLR keine Lichtanforderungen zu stellen sind.

Pulverförmiger Weizenmehltau (WPM) — *Erysiphe graminis*

Weizensämlinge der Kulturrasse VICTORY 283 werden in Erde gezüchtet. Die Sämlinge sind 6 bis 7 Tage alt und werden mit LIQUID-M-Düngemittel vor der Verwendung zur Begünstigung eines kräftigen Wachstums während der Testperiode gedüngt.

Die Sämlinge werden in der Weise beimpft, daß sporenbildende Kulturpflanzen über ihnen ausgeschüttelt werden, wodurch Mehltausporen verteilt werden. Die beimpften Sämlinge werden in unter der Erdoberfläche gewässerte Tröge in einem Raum mit einer gesteuerten Temperatur von 21°C zur Krankheitsentwicklung eingebracht.

Da die WPM-Entwicklung weitgehend durch flüchtige Chemikalien beeinflußt wird, werden die Töpfe soweit wie möglich voneinander aufgestellt und die Tröge werden je nach der Dosis durch Plastikfolien getrennt. Die Krankheitsentwicklung wird 7 bis 10 Tage nach der Beimpfung auf einer Prozentbasis bewertet.

Reisfäule (RB) — *Pricularia oryzae*

Sämlinge der Reiskulturrasse M-201 werden in einem Gewächshaus bei 20–30°C in 50 ml-Töpfen, die nichtsterilisierten Boden und Turf-Builder-Boden/Düngemittel enthalten, während 14 Tagen gezüchtet. Die Reispflanzen werden vor der Verwendung nicht gestutzt.

Das Inokulum wird in vitro auf einem Hafermehl-Agar (50 g Gerber Baby-Hafermehl, 20 g Bacto agar, 10 g Bacto dextrose, 100 ml entionisiertes Wasser) erzeugt. Die Platten werden mit einem Myzelpropf (7–14 Tage als) aus *Piricularia oryzae* beimpft. Der äußere Rand des dunklen Abschnitts wird in dem Übergang verwendet. Die beimpften Platten werden bei Zimmertemperatur unter konstantem fluoreszierendem Licht gehalten.

P. Oryzae-Platten (10–14 Tage alt) werden mit einer Lösung, die 0,25 g Natriumoleat, 2 g Gelatine und 1000 ml entionisiertes Wasser enthält, geflutet. Die Platten werden mit einer Kautschukfahne zur Freisetzung von Konidien angekratzt, worauf durch eine doppelte Schicht aus Käsetuch filtriert wird und die Sporensuspension auf 25 000–30 000 Sporen/ml unter Verwendung eines Hämazytometers eingestellt wird.

Die Sporensuspension wird auf sich gegenüberstehende Seiten einer doppelten Reihe von Reispflanzen unter Verwendung einer Ansprühvorrichtung aufgesprührt. Ausreichende Menge an Inokulum wird appliziert, um eine gleichmäßige Verteilung auf den Reisblättern vom Boden bis zum Oberteil auf dem sich gegenüberstehenden Seiten eines jeden Topfes (50 ml/50 Töpfen) zu erzielen. Die Handsprühvorrichtung wird nach jedem Durchgang geschüttelt, um die Lösung einer Suspension zu erhalten.

Die beimpften Pflanzen werden sofort in eine Feuchtigkeitskammer mit einer Temperatur von 25°C während 66 Stunden vor der Überführung in ein Gewächshaus unter einem Kunststoffzelt gebracht. Die Pflanzen werden vom Boden her bewässert, jedoch nicht mehr als 2 Stunden in Wasser stehen gelassen. Die Kunststoffseiten des Zeltes werden während der Arbeitsstunden angehoben und am Ende eines jeden Tages geschlossen.

Nach 76 Stunden unter Gewächshausbedingungen werden die Bioassay-Pflanzen beobachtet und der Prozentsatz der Krankheitsbekämpfung (im Vergleich zu einer beimpften Vergleichsprüfung) bestimmt.

Die Verbindungen werden in verschiedenen Dosierungsgraten je nachdem, wann die Tests durchgeführt werden, getestet. Die Ergebnisse der Tests gehen aus der Tabelle 6 für eine Dosisrate für eine jede Verbindung hervor. Wird die Verbindung mehr als einmal mit der Dosisrate getestet, dann wird der Durchschnitt angegeben.

Tabelle 6

Fungizide Aktivität
% Bekämpfung bei 300 ppm

	WSR	WLR	WPM	RB
30)	1 100	95	99	66
	2 97	100	93	83
	3 100	100	99	98
	4 100	100	100	91
	5 92	80*	99	15
	6 100	100	96	12
	7 100	90*	100	88
	8 100	80*	90	95
	9 100	50*	97	50
	10 100	100**	98	97
35)	11 100	100**	99	100
	12 100	90*	90	88
	13 94	90*	99	99
	14 100	95*	100	100
	15 92	50*	70	80
	16 100	100**	99	100
	17 98	80*	100	93
	18 100	95*	100	100
	19 99	100**	100	97
	20 95	90*	100	85
40)	21 100	90*	100	63
	22 100	—	100	50

* Bei 100 ppm

** Bei 150 ppm

% Bekämpfung bei 200 ppm

	WSR	WLR	WPM	RB
23	100	95*	90	0**
24	100	100***	100	40**
25	100	100***	100	50**
26	100	100***	90	83**
27	100	—	90	100
28	100	—	100	0**
29	100	95**	100	90**
30	100	98***	100	60
31	100	95*	100	0
32	100	91***	100	80
33	100	91***	100	0
34	100	80*	—	100
35	100	—	—	100
36	100	80*	100*	87
37	100	91***	100	80
38	100	90*	100	0
39	100	90*	100	0
40	—	100	100	80
41	—	100	100	0
42	99**	95	100	0
43	—	100	100	0
44	100**	99	100	95
45	—	99	100	50
46	—	75	75	50
47	100**	75	95	50
48	—	75	75	0
49	100**	95	99	0
50	100**	75	100	0
51	—	75	100	50
52	—	50	—	90
53	—	95	95	90
54	—	95	95	80
55	—	95	100	80
56	—	99	99	100
57	—	50	50	0

* Bei 100 ppm

** Bei 150 ppm

*** Bei 75 ppm

% Bekämpfung bei 100 ppm

	WSR	WLR	WPM	RB
	58	—	0	75
	59	—	75	95
	60	—	0	75
	61	—	0	85
	62	—	75	95
10	63	—	50	75
	64	100	99	87
	65	100	95	97
	66	—	75	95
	67	95	99	85
15	68	95	95	85
	69	100	99	100
	70	—	50	95
	71	91	50	99
	72	97	0	97
20	73	—	0	85
	74	100	92	100
	75	100	90	100
	76	100	95	100
	77	100	50	98
25	78	99	75	99
	79	95	75	85
	80	100	99	99
	81	100	75	99
	82	100	0	95
30	83	—	75	99
	84	100	99	99
	85	100	99	97
	86	100	90	99
	87	100	0	100
35	88	—	90	95
	89	99	75	99
	90	—	95	95
	91	100	85	95
	92	—	95	99
40	93	50	0	99
	94	—	50	90
	95	100	97	99
	96	—	95	97
45	97	99	50****	100****
	98	99	95	99*****
				90

**** Bei 200 ppm

***** Bei 25 ppm

50 Die Verbindungen werden bei verschiedenen Dosisraten getestet, je nachdem, wann die Tests durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Tests für die besseren Verbindungen, die getestet wurden, gehen aus der Tabelle 7 für drei Raten hervor. Wird die Verbindung bei der gleichen Dosisrate mehr als einmal getestet, dann werden die Durchschnittswerte angegeben.

55

60

65

Tabelle 7
Fungizide Aktivität

Weizenstengelrot

Ver- bindung	Dosis-Rate (in ppm)							
	300	200	100	75	33	25	6	5
1	100		100				98	
4	100		100				99	
6	100		100				100	
10	100		100				99	
16	100		100				99	
22	100		100				95	
23		100		100		100		
24		100		100		90		
25		100		100		100		
26		100		100		100		
27		100		100		100		
33		100		100		100		
37		100		100		100		
78			99		100	100		
85			100		100	100		
86			100		100	100		
95			100		100	99		
98			99		99	90		

Weizenblätterrost

Ver- bindung	Dosisrate (in ppm)							
	150	100	75	38	25	19	6	5
7		90			80		80	
10	100			100				96
11	100			100				94
12		90			95		80	
16	100			100				100
19	100			100				100
21		90			80		80	
23		95			90		90	
24			100			99		97
25			100			99		93
26			100			99		90
28					95 ⁽²⁰⁾			95
41			95			97		80
49		95			95		75	
69		99			95		85	
80		99			97		95	
98		95			90		90	

Verbindung 28 wird bei 20 ppm getestet.

Pulverförmiger Weizenmehltau

Verbindung	Dosisrate (in ppm)	300	200	100	50	38	33	25	12	6	5
1	99					99					98
2	100					99					98
4	100					100					97
10	98					97					95
19	100					100					96
28		100					100			90	
29		100					100			95	
30		100					100			100	
31		100					100			95	
36			100					100		95	
41			100				95			95	
49			100					100		75	
76			100					99		97	
81			99					92		92	
82			95					97		90	
83			99					97		97	
85			97					95		95	
86			99					99		96	
87			100					95		97	
88			95					95		95	
94			90					95		90	
95			99					94		96	
97		100			99				100		
98									99		95

Reisfäule

Verbindung	Dosisrate (in ppm)	300	200	100	75	50	25	12	6	5
7	88				85					80
17	93				99					78
18	100				100					85
97		99				90		0		
98			90				90		75	

Die Aktivität einer Anzahl der Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung wird gegenüber Erdnuß-Cercospora (PC), Gerste-Helminthosporium (BH) und Weizen-Septoria-Nodorum (SNW) getestet. Die Einzelheiten dieser Tests sind wie folgt:

Erdnuß-Cercospora oder Frühe Erdnußblattflecken (PC) — Cercospora Arachidicola

Cercospora arachidicola wird auf einem Erdnuß/Hafermehl agar (POA) in Petrischalen während 14 Tagen unter fluoreszierendem Licht, wobei sich die Lichtquellen 20 cm oberhalb der Kulturen befinden, gezüchtet. Petrischalen werden in 0,5 ml einer Sporensuspension beimpft, die in sterilem Wasser hergestellt worden sind, das einige Tropfen Tween 80 enthält. Die Sporensuspension wird anschließend auf der Oberfläche der POA-Platte mittels eines sterilen Glasstabes, der in Form eines Hockeyschlägers gebogen worden ist, ausgebreitet. Die Sporen werden von den Platten durch Zugabe von entionisiertem Wasser, das eine kleine Menge Tween 80 enthält, zu den POA-Platten geerntet. Die Agaroberfläche wird mit einer Kautschukfahne oder mit einem ähnlichen stumpfen Gegenstand angekratzt: Die Sporensuspension wird durch ein Käsetuch zur Entfernung von Myzeln und Agarfrequenten filtriert und dann auf eine Konzentration von $2-4 \times 10^5$ Sporen pro ml eingestellt.

14 Tage alte TAMNUT 74-Erdnußpflanzen werden durch Besprühen der Blätter mit dem Inokulum beimpft, bis ein gleichmäßiger Inokulumfilm auf der Pflanze beobachtet wird. Die beimpften Pflanzen werden in einer feuchten Umgebung bei $29.5-32.2^\circ\text{C}$ ($85-90^\circ\text{F}$) während 72 Stunden bebrütet. Die Pflanzen werden aus der feuchten Umgebung entnommen, trocken gelassen und in Gewächshaus überführt. Die Behandlungsvergleiche werden 10-14 Tage nach der Beimpfung durchgeführt.

Gerste-Helminthosporium oder Gerstefleckentest (BH) — Helminthosporium sativum

7 Tage alte HENREY-Gerstesämlinge in 5 cm (2 inch)-Töpfen werden 24 Stunden vor der chemischen Applikation zu einer gleichmäßigen Pflanzenhöhe und zur Erleichterung einer gleichmäßigen Beimpfung getrimmt. Die Pflanzen werden mit der Testverbindung in einem Niederschlagsturm besprüht (1,1 ml der gewünschten Konzentration für jede Sprühung). Man lässt die Sprühung in dem Turm 1 Minute absetzen, bevor die

Pflanzen aus dem Turm entnommen werden. Nach dem Sprühen werden die Pflanzen während wenigstens 2 Stunden unter einer Trockenhaube vor der Beimpfung trocknen gelassen.

Die für das Inokulum verwendete *Helminthosporium sativum*-Kultur ist ungefähr 3 Wochen alt, tiefschwarz und sporenbildend. 5 ml entionisiertes Wasser werden einer jeder Petrischale der Kultur zugesetzt und die Sporen werden mit einer Kautschukfahne durch Abkratzen in das Wasser überführt. Nach dem Abkratzen wird das Wasser durch ein Käsetuch zur Entfernung von Myzeln und Agarstücken filtriert. Ein Tropfen Tween 80 als grenzflächenaktives Mittel wird pro 100 ml der Sporensuspension zugesetzt. Die Sporenkonzentration wird auf 25 Sporen/ml eingestellt. Das Inokulum wird unter Verwendung einer Handsprühvorrichtung aufgebracht. Die beimpften Pflanzen werden in ein Gewächshaus nach einer Verweilzeit in einer Feuchtigkeitskammer mit einer Temperatur von ungefähr 21,1°C (70°F) während 24 Stunden überführt. Die Pflanzen werden in dem Gewächshaus 6 Tage lang vor der Bewertung stehen gelassen. Die Krankheit wird entsprechend "A MANUAL OF ASSESSMENT KEYS FOR PLANT DISEASES" von Clive James (Key No. 1.6.1) bewertet.

Weizenspelzenflecken (SNW) — *Septoria nodorum*

Das Inokulum wird hergestellt, indem Stücke von sporenbildendem Myzel aus 3 Wochen alten Platten auf Czapek-Dox V-8-Platten aufgebracht werden oder ein Stück aus einem sporenbildenden Myzel in ein Reagenzglas eingefüllt wird, das 20 ml steriles entionisiertes Wasser enthält und gut geschüttelt wird, worauf nach 5 Minuten soviel flüssige Sporenmischung auf eine frische Platte gebracht wird, daß ein feiner Film über der Platte gebildet wird. Die Platten werden 48 Stunden lang bei 20°C in der Dunkelheit bebrütet, bis ein weißes Myzel beobachtet wird. Dann werden die Platten bei 21°C unter einem kontinuierlichen fluoreszierenden Licht 15—20 Tage lang bebrütet. Das Myzel besitzt eine Rosafärbung am Ende der Bebrütungsperiode.

Die sporenbildenden Platten werden mit entionisiertem Wasser gespült. Die Sporen werden durch Abkratzen mit einem Gummiswischer in das Wasser überführt. Das Fluten und das Kratzen werden 2—3 mal mit jeder Platte wiederholt. Die Sporensuspension wird durch ein Käsetuch filtriert. Die Endsporenkonzentration wird auf 150—300 Sporen/ml eingestellt. Zwei Tropfen Tween 80 pro 500 ml Sporensuspension werden zugesetzt.

LEN-Weizenpflanzen werden durch Besprühen der Blätter mit der Sporensuspension und Tween 80 unter Verwendung einer Handsprühvorrichtung besprüht, und zwar nach einer ggf. erfolgten leichten Besprühung der Pflanzen mit einem leichten Minteralöl und einem Abwarten während 5 Minuten. Die beimpften Pflanzen werden 72 Stunden in einer Feuchtigkeitskammer bei 20°C bei einer Fotoperiode von 16 Stunden Licht/8 Stunden Dunkelheit bebrütet. Die Pflanzen werden dann in eine Wachstumskammer während 7—9 Tagen bei 20°C mit einer Fotoperiode von 16 Stunden Licht/8 Stunden Dunkelheit eingebracht und dann auf den Prozentsatz der Bekämpfung untersucht.

Die Verbindungen werden in verschiedenen Dosisraten je nachdem, wann die Tests durchgeführt werden, getestet. Die Ergebnisse der Tests für die besseren Verbindungen, die getestet wurden, gehen aus der Tabelle 8 für drei Raten hervor. Wird die Verbindung bei der gleichen Dosisrate mehr als einmal getestet, dann wird der Durchschnitt angegeben.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle 8
Fungizide Aktivität

Erdnuß-Dercospora

Verbindung	Dosisrate (in ppm)		5
	300	75	
4	100	100	97
6	100	100	100
7	100	100	85
8	98	100	85
11	100	100	100

Barley-Helminthosporium

Verbindung	Dosisrate (in ppm)		5
	300	75	
3	100	99	87
10	99	99	84
11	100	99	76
16	100	100	96
19	99	99	100
25	94	94	94
26	94	97	86

Weizen-Septoria Nodorum

Verbindung	Dosisrate (in ppm)		5
	80	20	
10	100	100	90
49	100	100	90

Vergleichstests

Die Verbindungen 2 und 10 gegenüber den Vergleichsverbindungen C2a, C2b und C10

In vitro-Vergleichstests der Verbindungen 2, 10, C2a, C2b und C10 erfolgen Seite an Seite gegenüber *P. herpotrichoides* und *Septoria tritici*. Die Tests werden durch Routine-PDA-Giftagar wie folgt durchgeführt:

Giftagar test

39 g Kartoffeldextroseagar (PDA), erhältlich von Difco, werden in 1 l Wasser suspendiert. Das Medium wird bei 1 bar 15 Minuten lang im Autoklaven behandelt. Nach der Autoklavenbehandlung wird das Medium 15 Minuten abkühlen gelassen. Dann wird eine Verdünnungsreihe hergestellt durch Zugabe einer bekannten Menge eines Fungizids zu dem geschmolzenen Agar. Das Fungizid wird in Methanol, Aceton oder DMSO vor dem Vermischen mit dem Agar aufgelöst. Die Pilze werden auf ihr Wachstum nach den folgenden Inkubationsperioden beurteilt:

Pseudocercospora herpotrichoides — 12 Tage bei Zimmertemperatur.

Septoria tritici — 14 Tage bei Zimmertemperatur.

Die Ergebnisse werden in Millimetern Radius angegeben und die EC_{75} bewertet. Die EC_{75} -Werte in ppm sind wie folgt:

Pseudocercosporella		
C2a (Phenyl)	C2b (Benzyl)	2 (Phenethyl)
20	12	0.6
C10 (Benzyl)	10	(Phenethyl)
20	0.2	
Septoria tritici		
C2a	C2b	2
8	10	0.2
C10	10	
4	0.02	

Daher besitzt die erfindungsgemäße Verbindung einen EC_{75} -Wert, der wenigstens das 20-Fache geringer ist als derjenige der entsprechenden Phenyl- oder Benzylverbindungen.

Verbindung 6 gegenüber der Vergleichsverbindung C6

Es werden *in vivo* Vergleichstests Seite an Seite der Verbindung 6 und der Vergleichsverbindung C6 ebenfalls durchgeführt.

Bekämpfung von Gerstenflecken

Hochvolumige Sprays in Aceton/Methanol/Wasser werden auf Pennrad-Gerstensämlinge in 75 ml-Töpfen mittels einer mechanischen über Kopf arbeitenden Sprühvorrichtung aufgebracht. Die EC_{75} -Werte werden berechnet und gehen aus der folgenden Tabelle 9 hervor. Wie ersichtlich ist, besitzt die erfindungsgemäße Verbindung einen EC_{75} -Wert, der um mehr als das 20-Fache geringer ist als der Wert der entsprechenden Benzylverbindung bei einer Behandlung am Tag der Beimpfung.

Bekämpfung von Weizenblätterrost mit einer Folienbesprühung

Die Verbindungen werden in Aceton/Methanol/Wasser suspendiert und bis zum Ablaufen mittels einer über Kopf arbeitenden mechanischen Sprühvorrichtung auf Pennol-Weizensämlinge in 75 ml-Töpfen aufgesprüht. Die Pflanzen werden mit wäßrigen Suspensionen von Urediosporen (20 000/ml) von *Puccinia recondita* beimpft und 24 Stunden bei 21°C in einem Sprühnebel und weitere 7 Tage in einem Gewächshaus bebrütet. Die EC_{75} -Werte werden berechnet und gehen aus der Tabelle 9 hervor.

Bekämpfung von Pulverartigem Weizenmehltau durch Blattbesprühung

Eine Routineblattbesprühung unter Verwendung von Pennol-Weizensämlingen in 75 ml-Töpfen wird durchgeführt. Die EC_{75} -Werte in ppm werden berechnet und gehen aus der folgenden Tabelle 9 hervor.

Tabelle 9

	Verbindung 6 (Phenethyl)	Verbindung C6 (Benzyl)
Gerstenflecken		
Anfänglich (beimpft am Tag der Behandlung)	17	350
Weizenblätterrost		
Heilend (beimpft 1 Tag vor der Behandlung)	23	10
Anfänglich	15	5
Pulverartiger Weizenmehltau		
Anfänglich	1	4

Wie aus den vorstehenden Werten zu ersehen ist, bekämpft die erfundungsgemäße Verbindung deutlich Gerstenflecken wesentlich besser als die Vergleichsverbindung. Wenn auch die Verbindung 6 gemäß vorliegender Erfindung nicht eine der besseren Verbindung gegenüber Weizenblätterrost oder Pulverartigem Weizenmehltau ist und die Stärke der Benzylreihe gegenüber den Weizenpilzen wirkt, ist die Verbindung 6 nur etwas schlechter zur Bekämpfung von Weizenblätterrost als die Vergleichsbenzylverbindung und die Verbindung 6 ist besser gegenüber Pulverartigem Weizenmehltau, wenn sie am Tag der Behandlung aufgeimpft wird.

Verbindung 10 gegenüber der Vergleichsverbindung C10

Bekämpfung von Pulverartigem Weizenmehltau und Weizenblätterrost

Bei zwei Gelegenheiten in vivo Seite an Seite werden Vergleichstests der Verbindung 10 und der Vergleichsverbindung C10 durchgeführt, wobei die vor der Tabelle 6 aufgeführten Maßnahmen eingehalten werden. Die Ergebnisse der zwei Tests gehen nachstehend hervor:

	Verbindung	WPM Dosisrate (in ppm)			W.I.R.		
		100	25	6	100	25	6
Test 1							
	10	99	95	95	100	100	99
	C10	95	95	85	95	85	85
Test 2							
	10	100	95	95	100	100	99
	C10	100	95	95	95	85	0

Die Verbindung 10 ist besser als die Vergleichsverbindung gegenüber Weizenblätterrost und so gut oder besser als die Vergleichsverbindung gegenüber Pulverartigem Weizenmehltau.

Auf der Grundlage der vorstehenden Vergleichstests sind die Phenethylverbindungen insgesamt den entsprechenden Benzyl- und Phenylverbindungen überlegen. Die erfundungsgemäßen Verbindungen sind um mehr als eine Größenordnung besser gegenüber Weizenwurzelfäule (Pseudo-cercospora), Weizenblätterflecken (Septoria tritici) und Gerstenflecken (Helminthosporium sativum) und im allgemeinen überlegen gegenüber Weizenblätterrost (Puccinia recondita) und Pulverartigem Weizenmehltau (Erysiphe graminis).

Die klaren Vorteile der erfundungsgemäßen Phenethyltriazole liegen in ihrer besseren Gesamtwertung gegenüber einer Anzahl von Pilzen. Die bevorzugten erfundungsgemäßen Verbindungen besitzen gute fungizide Aktivität gegenüber Gerstenflecken, Frühen Erdnußblattflecken und Reisfäule sowie gegenüber Weizenblätterrost und Weizenstengelrost.

Die folgenden Bezeichnungen sind Warenzeichen, die registriert sein können:
HiSil, Zeolex, Systhane, Liquid-M, Tween, Soltrol, Gerber, Turf-BUILDER.

45

50

55

60

65